

Ravimijääkide võimalik keskkonnamõju ja selle hindamine

Aune Altmets – Euroakadeemia

Eesmärk. Teha kindlaks inimesel kasutatavate ravimite tarbimisest tulenev koormus Eesti veekeskkonnale ning hinnata valitud toimeainete keskkonnariski.

Meetodid. Eesti 2008. aasta müügitulemuste põhjal arvutati võimalik ravimite tarbimine massiühikutes. Koguseid ja varasemaid uuringuid arvestades valiti 14 toimeainet, mille keskkonnamõju tõenäosust hinnati kolme mudeli alusel. Selleks arvutati iga toimeaine eeldatav kontsentratsioon keskkonnas (PEC) ning jagati see eeldatava mõjuta kontsentratsiooniga. Hindamisel arvestati ravimi keskkonnoahtlikke omadusi nagu püsivus, bioakumuleeruvus ja toksilisus.

Tulemused. Kõrge riskiga kohalikule veekeskkonnale on amoksitsilliin (PEC = 0,26–8,19 µg/l), diklofenak (PEC = 0,11–0,28 µg/l), tsiprofloksatsiin (PEC = 73–165 ng/l) ja etünüülöstradiool (PEC = 0,2–0,35 ng/l).

Järeldused. Ettevaatusprintsibiist lähtuvalt oleks mõistlik riski vähendamiseks alustada teavitustööd ja ravimite klassifitseerimisega, lähtudes toimeaine keskkonnamõjust.

Ravimite tarvitamine kasvab kogu maailmas, sh suureneb regulaarselt manustatavate ravimite osakaal. Toimeained (TA) ja nende metaboliidid kantakse heitveega reoveepuhastusjaama (RPJ), harvem otse teed väliskeskkonda. Kuna puhastusseadmete efektiivsus ravimijääkide eraldamisel on üsna kõikumine (1, 2), viiakse osa TASid veeökosüsteemidesse just puhastatud heitvee kaudu. Teine osa ravimijääkidest jõuab pinnasesse reoveemuda ja sõnniku koostises. Reoveest leitud ühendite nimekiri on kirju: ibuprofeen (IBU), südame- ja veresoontõrjehaiguste ravimid, vähi kemoterapias rakendatavad medikamendid, erinevad antibiootikumid, steroidid, hormoonpreparaatide ja antidepressantide jäägid.

Teoreetiliselt on võimalik kindlaks määrata iga üksiku ravimi keskkonda mõjutav potentsiaal. Kuna looduses esinevad aga ravimijäägid enamasti segudena, on nende reaalse mõju selgitamine märksa keerukam. Õnneks võib inimese tervise seisukohalt sedastada, et ravimijääkide kui keskkonnaprobleemi uurimisel lähtutakse eelkõige ettevaatuspõhimõttest. Seni fikseeritud saastetase põhja- ja joogivees jääb tunduvalt alla inimorganismi mõjutava määra (3, 4).

Töös hinnati riski keskkonnaaspektist lähtudes. Ravimid kui bioaktiivsed molekulid mõjutavad lisaks sihtmärgile ka teisi, nn madalamaid organisme, millel on imetajatega sarnased ensüüm- ja hormoon-süsteemid. Ehkki valdaval osal ravimitest puudub tugev ökotoksiline mõju, on mõningaid ohumärke ilmnunud.

Otsene keskkonnakahju on kindlaks tehtud diklofenaki (DIC) ja etünüülöstradiooli (EE) toimest. India raisakotkaste arvukuse kiire vähenemine eelmise sajandi lõpul oli esialgu suureks mõistatuseks. Kahtlustati pestitsiidimürgitust või mõnda nakkushaigust. 2004. aastal tuvastati lindudel esinenud neerukahjustuse põhjusena DIC. Kotkad said üledoosi selle ravimiga tohterdatud kariloomade korjuseid süües (5). *In vitro* on kindlaks tehtud mittesteroidsete põletikuvastaste ainete elulisi funktsioone pidurdav toime ka erinevatele veeorganismidele (6, 7). Kõige toksilisemaks sellest ainete grupid on arvatud just DIC. DICga mõjutatud kaladel on leitud maksa-, neeru- ja maokahjustusi, kusjuures ravimi kontsentratsioon oli vaid pisut kõrgem praegu keskkonnas fikseeritust (4). Lisaks on uuritud DIC toimet lõpustele (6). Pidev kokkupuude põletikuvastaste ravimitega

Eesti Arst 2011;90(7): 311–320

Saabunud toimetusse
30.12.2010
Vastu võetud avaldamiseks:
17.05.2011

Korrespondent autor:
Aune Altmets –
Euroakadeemia
aune.altmets@euroakadeemia.ee

Võtmesõnad:
ravimijäägid, keskkonnarisk,
riski hindamine, ravimite
tarbimine, Eesti

võib mõjutada hapniku kättesaadavust, kalade liikuvust, seega kogu nende käitumist, reproduktsiooni ja ellujäämist. Rasestumisvastaste tablettide tarvitamine on n-ö rikastanud veekogusid sünteetiliste östrogeenidega. Laialdaselt kasutatav EE on muutnud veeorganismide loomuliku hormonaalset tasakaalu. Otsest kahju on kannatanud kalad, kelle puhul on täheldatud isasloomade feminiseerumise märke mitmel pool maailmas (9–11).

Kolesteroolitaset alandava preparaadi gemfibrosiili puhul on ilmnenu selle tugev bioakumuleerumisvõime. Uuritud kalade veres leidis seda TAd 113 korda rohkem kui ümbritsevas vees (13).

Üheks ulatuslikumalt elukooslusi mõjutavaks ravimigrupiks on antibiootikumid. Nende toime keskkonnas avaldub kaheti: ühelt poolt toob toimiv kontsentratsioon kaasa mikroorganismide hävimise, teisalt soodustab alaline mõjutamine antimikroobsete ainete, mille doosid jäävad alla efektiivse taseme, mikroorganismide ravimiresistentsuse väljakujunemist.

Eraldi teema on otsesed reostuskolled, kus ravimi kontsentratsioon võib keskmist fooni ületada tuhandeid kordi. Rootsi teadlased (14) avastasid ulatusliku ravimireostuse Indias, piirkonnas, kus tegutseb kümneid farmaatsiatehaseid. Kontsentratsioonid RPJ heitvetes ületasid 100 µg/l üheteistkümne TA puhul. Ülimalt kõrge oli seal tsiprofloksatsiini (CIP) kontsentratsioon (28–31 mg/l).

Alates 1990. aastatest on keskkonda lisandunud uute antidepressantide näol selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI). Uuringutega on SSRId ja nende metaboliitide jääke tuvastatud heitvetes, looduslikes veekogudes, joogivees ja veeorganismides (15). Ehkki kontsentratsioonid on väikesed (pinnavees < 50 ng/l) ja jäävad mitu korda alla toksilisuse taseme kõigi analüüsitud organismide puhul (16), peetakse fluoksetiini (FLX) ohtlikuks selle tugeva bioakumuleerimisvõime tõttu (17). Pealegi on praegused teadmised SSRId püsivast toimest veekeskkonnale puudulikud. Kindlaks on tehtud FLXi toime veeorganismide reproduktiivkäitumisele (18), samuti selle küllaltki madal lagunemisvõime nii vees (60 päeva) kui ka heitveemudaga segatud pinnases (> 200 päeva) (19).

Uurimuse **eesmärk** on vastavate mudelite abil teha kindlaks inimesel kasutatavate

ravimite tarbimisest tulenev koormus Eesti veekeskkonnale ning hinnata valitud TAd keskkonnariski määra. Erinevalt terviseriskist, mille puhul keskendutakse ühele liigile, tuleb keskkonnariski hindamisel vähemalt teoreetiliselt arvestada toimet kogu elukooslusele.

MATERJALID JA MEETODID

Peamised näitajad ravimijääkide keskkonnamõju hindamisel on TA kogus, keskkonnarisk ja ohtlikkus. Koguse osas toetutakse ravimistatistikale, mis kajastab TAd müügitulemusi. Ohtlikkus selgitatakse aine füüsikalise-keemiliste ja ökotoksikoloogiliste omaduste põhjal. Üheks võimaluseks nende omaduste kirjeldamisel on nn PBT-indeks, mis koosneb kolmest näitajast: püsivus, bioakumuleeruvus ja toksilisus. Aine mõju tõenäosuse määramiseks hinnati riski kolme erineva metoodika alusel.

Ravimite tarbimine Eestis

Riski hindamisel kasutatud TAd kogused tuginevad „Eesti ravimistatistika 2006–2008“ andmetele (20). Tegemist on ravimite hulgi-müüjate aruannete põhjal koostatud kokkuvõttega, milles TA tarve on välja toodud määratud päevadoosina 1000 inimese kohta ööpäevas (DPD/1000/öp). See näitaja iseloomustab ravimi tarvitamise intensiivsust. Keskkonnatervise seisukohalt oluline TA kogus on arvutatud aasta kohta järgmise valemi järgi:

$$TA \text{ kogus (mg/a)} = \frac{DPD \times Pop \times 365 \times DPD/1000/öp}{1000},$$

kus DPD on WHO väljatöötatud ravimi tavaline ööpäevane annus täiskasvanule peamise kasutamiskiiruse järgi milligrammides ning Pop on elanike arv Eestis 2008. aastal (1,34 miljonit). Hormonaalsete kontratseptiivide puhul on aluseks fertiilses eas (15–45) olevate naiste arv (290 000).

Ravimi keskkonnaohtlikkuse selgitamine

Üldjuhul on keskkonnale ohutumad sellised TAd, mis imenduvad võimalikult maksimaalselt ning mille ainevahetussaadused on kas inaktiivsed või need lagunevad kiiresti. Teine äärmus on ained, mis säilitavad oma toime ka pärast organismist väljumist ning suudavad vastu panna nii biootilisele kui ka abiootilisele lagunemisele keskkonnas.

TA püsivuse hindamisel juhendatakse OECD mõne degradeerumisvõimet määrava või muu samaväärse testi suunistest (21). Oluline näitaja on poolestusaeg ($T_{1/2}$). Kui see mahub etteantud piiridesse, kvalifitseerub TA biodegradeeruvaks, kui mitte, hinnatakse TA kas püsivaks või väga püsivaks (vP) (vt tabel 1).

Bioakumuleeruvuse esmaseks näitajaks on biokontsentratsiooni faktor (BCF), mis näitab aine kuhjumist veeorganismidesse veest. Kui BCF puudub, sobib bioakumuleerumisvõime hindamiseks ka n-oktanolli/vee jaotusteguri K_{ow} kümnendlogaritm. Selle näitaja piirmäär on ilmselt vaieldav, kõikudes erinevates strateegiates ja juhendites. Euroopa Kemiikaalide Büroo (ECB) riski hindamise juhendi (TGD) järgi võib aine bioakumuleeruda veeorganismides, kui $\log K_{ow} > 3$ ehk $BCF > 100$ (21). Samas allikas peetakse PBT-indeksi määratluses bioakumuleeruvaks ainet, mille $\log K_{ow} > 4,5$. Euroopa Ravimiameti (EMA) juhendis (22) soovistatakse juhendada TGDst ning pöörata erilist tähelepanu ainetele, mille $\log K_{ow} > 4,5$. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti metodoloogias, mis üldjuhul sarnaneb EMA pakutuga, on vastav näitaja 3,5. Rootsi ja Norra mudelites näitab bioakumuleerumisvõimet $\log K_{ow} \geq 3$ (23, 24). Valdava osa ravimite puhul jääb $\log K_{ow}$ alla kolme (25).

TA toksilisus veeorganismidele määratakse kolmel erineval troofilisel tasandil: kalad, kirpvähilised ja vetikad. Hindamisel juhendatakse OECD suunistest. TGD (21) järgi klassifitseeritakse ravimid kas toksilisteks või mittetoksilisteks, olenedes TA täheldatava mõjuta kontsentratsiooni (NOEC, *no observed effect concentration*) vastavusest kehtestatud piirmäärale.

Väga püsivate ja intensiivselt bioakumuleeruvate ainete puhul on toksilisuse hindamine TA klassifitseerimiseks ebaoluline. Lähtuvalt füüsikalise-keemilistest omadustest, on sellise aine ohupotentsiaal väga suur ning TA määratletakse kui väga püsiv ja väga bioakumuleeruv (vPvB) aine.

Rootsi teadlased on TA ohtlikkuse klassifikatsiooni laiendanud. Nn Stockholmi mudeli (26) järgi tuleb toksilisuse määramiseks teha järgmised testid:

- akuutne toksilisus kaladele LC_{50} – lühiajaline (96 tundi);
- akuutne toksilisus vesikirbulistele (*Daphnia*) EC_{50} – lühiajaline (24–48 tundi);

Tabel 1. Ainete PBT ja vPvB hindamiskriteeriumid (21)

Omadus	PBT-kriteeriumid	vPvB-kriteeriumid
P	$T_{1/2} > 60$ p merevees või > 40 p magevees või > 180 p meresetetes või > 120 p magevee setetes	$T_{1/2} > 60$ p mere- või magevees või > 180 p mere- või magevee setetes
B	$BCF > 2000$	$BCF > 5000$
T	Pikaajaline NOEC $< 0,01$ mg/l või CMR või endokriinsed häiringud	Ei kohaldata

PBT – püsivus, bioakumuleeruvus ja toksilisus; vPvB – väga püsiv ja väga bioakumuleeruv; $T_{1/2}$ – poolestusaeg; BCF – biokontsentratsioonifaktor; CMR – kantserogeenne, mutageenne või reprotoksiline.

- kasvu inhibeerimine vetikatel IC_{50} – lühiajaline (72 tundi).

Aine toksilisuse hindamise aluseks on kõige tundlikuma organismiga saadud testi tulemus. Kui LC_{50} , EC_{50} või IC_{50} on väiksem kui 1 mg/l, on aine toksilisus väga suur, 1–10 mg/l suur, 10–100 mg/l mõõdukas ning suurem kui 100 mg/l väike. Rootsi mudelis hinnatakse TA toksilisust skaalal 0–3, püsivust ja bioakumuleeruvust väljendatakse kahes kategoorias – 0 või 3, s.t TA on kas kergesti lagunev / mitteakumuleeruv või püsiv/bioakumuleeruv. PBT-indeksis väljendub hinnangute summa.

Keskkonnariski hindamine

TA riski suurust konkreetse piirkonna veekeskkonnale on võimalik arvutada, teades TA kontsentratsiooni ning ohtlikkuse määra, eelkõige toksilisust. TA püsivusest ja bioakumuleeruvusest tingitud ohtu keskkonnale selgitatakse enamasti laiendatud riskihindamise käigus. **Riskinäitaja = PEC / PNEC, kus TA eeldatav kontsentratsioon keskkonnas PEC** (*predicted environmental concentration*) on arvutuslik suurus, mis näitab läbi RPJ TA aastasest koormusest tulevat kontsentratsiooni veekeskkonnas. See sõltub tarvitatud TA kogusest ning ravimi füüsikalise-keemilistest ja farmakoloogilistest omadustest, mis määravad TA metabolismi ning ühes ilmastikutingimuste ja kasutatava tehnoloogiaga RPJ võime seda eraldada. **Eeldatava mõjuta kontsentratsioon PNEC** (*predicted no effect concentration*) väljendab veeorganismide jaoks TA ohutut kontsentratsiooni. $PEC/PNEC > 1$ fikseerib keskkonnariski olemasolu, kuna TA kontsentratsioon pinnavees on suurem vee-elustikule mittetoimivast kontsentratsioonist. Rootsi mudeli eeskujul jaotatakse riski tõenäosus olenevalt riskinäitaja väärtusest nelja kategooriasse. Kui $PEC/PNEC \leq 0,1$, on keskkonnarisk ebaoluline; $0,1 < PEC/PNEC \leq 1$, siis

madal; $1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$, siis mõõdukas ning > 10 puhul kõrge (26).

PEC väärtuse arvutamine

Muutujateks on aastane tarvitatud TA kogus ja piirkonnas elavate inimeste arv. Rootsi valemis [1] on TA võimalik adsorbeerumine, lendumine, hüdrolüüs ja lagunemine oma teekonnal reoveepuhastusjaama ja sealt veekeskkonda koondatud ühte näitajasse (23).

$$\text{PEC} = \frac{\text{TA kogus } (\mu\text{g/a}) \times (100 - R)}{\text{Pop} \times \text{WW} \times D \times 365 \times 100} \quad [1],$$

kus R (%) on TA eraldumise määr (andmete puudumisel = 0); Pop on elanike arv; WW heitvee kogus elaniku kohta päevas (= 200 l); D on heitvee lahjendusfaktor (=10).

Sama TA eraldumismäärad RPJis võivad kõikuda väga suurtes piirides. Tulemused olenevad nii RPJ tehnoloogiast kui ka kliimatingimustest. Käsitletaval juhul on kasutatud maksimumväärtusi, seega saadud PEC võimalikest väikseim. Kui $\text{PEC} > 0,01 \mu\text{g/l}$ või hinnatakse TA keskkonnale ohtlikuks mõnel muul põhjusel (nt eriti püsiv, väga toksiline), tuleb kindlaks teha eeldatava mõjuga ja eeldatava mõjuta kontsentratsiooni suhe (PEC/PNEC) (26).

EMA riskihindamise juhendis (22) on ette nähtud PEC arvutamine kahes etapis. Esmalt määratakse eeldatav kontsentratsioon valemi [2] järgi, tuginedes n-ö võimalikult ohtlikule stsenaariumile: kasutatakse TA maksimumdoosi ja suurt tarbimistäitajat.

$$\text{PEC} = \frac{\text{DOSEai} \times \text{Fpen}}{\text{WW} \times D \times 100} \quad [2],$$

kus DOSEai on TA maksimaalne lubatud päevadoos elaniku kohta mg-s ja Fpen on protsentuaalne turu hõivamine (= 1%).

Kui $\text{PEC} < 0,01 \mu\text{g/l}$ ja puudub riski suurendav tegur, on keskkonnariski tõenäosus madal. Kui $\text{PEC} \geq 0,01 \mu\text{g/l}$, tuleb teostada keskkonnamõju hindamise 2. etapp, mille käigus leitakse esmalt eeldatava mõjuga ja eeldatava mõjuta kontsentratsiooni suhe. Kui $\text{PEC/PNEC} < 1$, on TA oht veekeskkonnale ebatõenäoline. Kui $\text{PEC/PNEC} > 1$, tuleb sooritada laiendatud hindamine. Täpsustatud PEC leitakse valemi [3] alusel. Erinevalt Rootsi mudeli valemist on siin TA füüsikalise-keemilistest karakteri-

istikutest, farmakodünaamikast ja metaboliseerumisvõimest tulenevad näitajad kaasatud eraldi teguritena. Seega arvestatakse täpsemalt ravimi erinevaid omadusi, mis võivad mõjutada selle veekeskkonda jõudmise kogust: TA organismist eritumise määr, RPJ suutlikkus TAd eraldada ning täpsustatud turu hõivatus.

$$\text{PEC} = \frac{\text{DOSEai} \times \text{Fexcreta} \times \text{Fstp} \times \text{Fpen}}{\text{WW} \times \text{Factor} \times D} \quad [3],$$

kus Fexcreta on organismist eritunud TA; Fstp on TA emissioon pinnavette; Factor arvestab TA võimet hõljumile koguneda (andmete puudulikkuse tõttu jäi arvutusest välja); Fpen on protsentuaalne turu hõivamine, mis arvutatakse järgmise valemi abil:

$$\text{Fpen} = \frac{\text{TA kogus } (\text{mg/a}) \times 100}{\text{DPD} \times \text{Pop} \times 365} \quad [4]$$

RPJ tõhususe erinevuste puhul on kasutatud Fstp maksimaalseid väärtusi, s.t saadud PEC on võimalikest suurim. Mudelit ei saa rakendada väga hea bioakumuleerumisvõimega ainete ($\log K_{ow} > 4,5$) korral.

Prantsuse mudel (25) näeb samuti ette PEC arvutamist kahes etapis. Esmalt tehakse nn konservatiivne arvutus valemi [5] järgi. Sellega selekteeritakse tõenäoliselt ohutud ravimid. Valemi [6] järgi leitakse täpsustatud PEC, mis eeldab andmeid kehast väljunud molekulide farmakoloogilise aktiivsuse kohta. Hinnang TA keskkonnamohtlikkuse kohta antakse mõlema PEC väärtuse põhjal (25) (vt tabel 2).

$$\text{PECa} = \frac{\text{TA kogus } (\text{mg/a})}{\text{Pop} \times \text{WW} \times D \times 365} \quad [5]$$

$$\text{PECb} = \frac{\text{TA kogus } (\text{mg/a}) \times \text{Fexcreta}}{\text{Pop} \times \text{WW} \times D \times 365} \quad [6]$$

PNEC väärtuse arvutamine

Vajalikud on andmed TA pikaajalise mõju ja toksilisuse kohta. Pikaajaline mõju on määratud kolmel troofilisel tasandil: vetikad, selgrootud ja kalad (22). TA toksilisust näitab lühiajaliste vaatlustega selgitatud madalaim $\text{L(E)}\text{C}_{50}$. Praktikas tuginetakse sageli PNEC arvutamisel TA kohta olemas olevatele andmetele. Neid korrigeeritakse hindamisteguriga (vt valem [7] ja tabel 3), mille suurus sõltub algandmete usaldusväärsusest (21). EMA juhendis

aktsepteeritakse PNEC leidmisel vaid tabeli viimast rida. Arvutuse aluseks on kolmel troofilisel tasandil saadud näitajatest kõige väiksem väärtus (22).

$$PNEC = \frac{\text{Andmed mõju või toksilisuse kohta}}{\text{Hindamistegur}} [7]$$

Toimeaine ohupotentsiaali selgitamine

Riskihindamise üheks keerukamaks osaks on TA toksilisuse määramine. Olemasolev ökotoksikoloogiline andmebaas on napp ning lähteandmeid PNEC väärtuse arvutamiseks EMA juhendi alusel on vaid mõnede TAd jaoks. Riskihindamine Prantsuse mudeli põhjal ei pruugi sisaldada PNEC arvutamist (25), ehkki ravimi ohupotentsiaali selgitamiseks kasutatakse nagu EMA mudeli puhulgi TA ökotoksikoloogilisi, farmakoloogilisi ning füüsikalis-keemilisi näitajaid. Lähtutakse järgmistest kriteeriumitest:

- 1) kui NOEC < 10 µg/l, on tegemist ohtliku TAg;
- 2) kui NOEC > 10 µg/l või andmed puuduvad, määravad TA ohtlikkuse farmakoloogilised näitajad: toimetehhanism, kõrvalmõjud, toksilisus elunditele jms. Hinnangu langetamisel arvestatakse nii aine PEC väärtust, pikaajalisi ökotoksikoloogilisi näitajaid kui ka keskmist päevadoosi;
- 3) kui farmakoloogilised näitajad on ebapiisavad või ei viita TA ohtlikkusele, analüüsitakse ravimi füüsikalis-keemilisi omadusi. Tugevalt bioakumuleeruv aine ($\log K_{ow} > 4,5$) on veekeskkonnale ohtlik, kui PEC > 10 ng/l.

Ka Rootsi mudelis kombineeritakse riskinäitaja TA keskkonnohtlike omadustega (26). TA määratlemine PBT või vPvB kriteeriumitele vastava ainena suurendab riski: madal keskkonnarisk ($PEC/PNEC \leq 1$) hinnatakse mõõdukaks ja mõõdukas ($1 < PEC/PNEC \leq 10$) kõrgeks. Kuna enamiku TAd PNEC väärtused erinevad kirjandusallikati, leiti riskinäitajad valdavalt kahe PNEC väärtuse – enam levinud väikseima ja suurima – põhjal.

TULEMUSED

2008. aasta ravimistatistika alusel tarvitati Eestis kõige enam kardiovaskulaarravimeid: 373 DPD/1000/öp. Samas jäid kardiovasku-

Tabel 2. Toimeainete klassifitseerimine sõltuvalt PEC (eeldatav kontsentratsioon keskkonnas) väärtusest (25)

Klass	Toimeaine (TA) prioriteetsus	Selgitus
I A	Kõrgeima riskiga TAd	PECa ja PECb kõrgemad kui 100 ng/l. Suur tarbimine, metaboliseerub vähe.
I B	Ohtlikud TAd, andmed piiratud	PECa kõrgem kui 100 ng/l. Suur tarbimine, metaboliseerumine teadmata.
II A	Ohtlikud TAd	PECa > 100 ng/l, PECb > 10 ng/l. Suur tarbimine, metaboliseerub keskmiselt.
II B	Mõõdukas risk	10 ng/l < PECa ja PECb < 100 ng/l. Mõõdukas tarbimine, metaboliseerub vähe
II C	Risk teadmata	10 ng/l < PECa < 100 ng/l. Metaboliseerumine teadmata, vaja uuringuid.
III A	Madal risk	10 ng/l < PECa < 100 ng/l, PECb < 10 ng/l. Mõõdukas tarbimine, metaboliseerub keskmiselt.
III B	Väga madal risk (ulatustult metaboliseeruvad TAd)	PECa > 100 ng/l, PECb < 10 ng/l. Suur tarbimine, metaboliseerub valdavalt.
IV	Väga madal risk (tarbimine väike)	PECa < 10 ng/l. Vähenen tarbimine.

Klassid II C ja III A on lisanud artikli autor.

Tabel 3. Hindamistegurid eeldatava mõjuta kontsentratsiooni (PNEC) väärtuse arvutamiseks veekeskkonnas (21)

Saadaolevad andmed	Hindamistegur
Vähemalt üks lühiajaline L(E)C ₅₀ kolme troofilise tasandi kohta (vetikad, selgrootud, kalad)	1000
Üks pikaajaline NOEC väärtus (kas selgrootud või kalad)	100
Kaks pikaajalist NOEC väärtust kahe troofilise tasandi kohta	50
Pikaajalised NOEC väärtused vähemalt kolme troofilise tasandi kohta	10

L(E)C₅₀ – akuutne toksilisus; NOEC – täheldatava mõjuta kontsentratsioon.

laarravimite TAd oma kogumassilt (6353 kg) ravimirühmade pingereas viiendale kohale. Koguseliselt edestasid neid nii seedekulglat ja ainevahetust (32 814 kg), närvisüsteemi (21 635 kg), skeleti-lihassüsteemi (18 640 kg) toetavad ravimid kui ka infektsioonivastased ained (7443 kg). Terapeutiliste alarühmade arvestuses ületasid 10 tonni piiri põletiku- ja reumavastased ained (18 209 kg), analgeetikumid (16 520 kg), lahtistid (15 602 kg) ning diabeedi raviks kasutatavad ained (11 943 kg). Järgnesid süsteemseks kasutamiseks antibakteriaalsed ained (6967 kg), tromboosivastased ained (3648 kg), kõhu-lahtisuse-, soolepõletiku- ja sooleinfektsioonivastased ained (3239 kg), epilepsiavastased ained (2410 kg), beetablokaatorid (2017 kg), psühhoanaleptikumid (1522 kg), reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained (1202 kg), maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained (1199 kg) ning südamehaiguste ravimid (1019 kg).

Üksikute TAd osas olid liidrid laktuloos (14 746 kg), paratsetamool (12 971 kg), IBU (11 691 kg) ja metformiin (11 621 kg). Arvestades varasemaid uuringuid ja 2008. aastal müüdud ravimite koguseid (vt tabel 4), võeti suurema tähelepanu alla järgmised TAd: paratsetamool (PAR), IBU, atsetüül-

salitsüülhape (ASA), amoksitsilliin (AMX), metoprolool (MET), karbamasepiin (CAR), DIC, klaritromütsiin (CLA), metronidasool (MTR), CIP, norfloksatsiin (NOR), sertraliin (SER), FLX ja EE.

Riskihindamisel Rootsi mudeli järgi (vt tabel 5) leiti PEC valemi [1] alusel. Enamiku TAd PEC ületas 0,01 µg/l. Alla piirmäära jäid FLX ja EE, mis on mõlemad püsivad ained, EE lisaks bioakumuleeruv. Seega tuli eeldatava ja mõjuta kontsentratsiooni suhe määrata kõigi TAd kohta. N-ö leebe arvutus, kus eeldatava kontsentratsiooni saamisel kasutati TA eraldumismäära maksimumväärtusi, andis järgmised tulemused: AMX ja CIP puhul oli keskkonnarisk olenevalt PNECst mõõdukas kuni kõrge ning CLA puhul mõõdukas. EE ja DIC olid riskinäitaja alusel küll mõõduka riskiga TAd, ent PBT-indeksi kaasamisega osutus riskitase mõlema puhul kõrgeks.

Riskihindamisel EMA juhendi järgi (vt tabel 6) arvutati esmalt valemile [2] tuginedes I etapi PEC. Kuna PEC/PNEC oli pea kõigi TAd (v.a MET) puhul suurem kui üks, arvutati valemile [3] järgi II etapi PEC. RPJ tõhusust näitavate andmete erinevus võib, kuid ei pruugi mõjutada riskihindamise lõpptulemust. Nii osutus Fstp miinimumväärtustega arvutades PEC(2) küll mitu korda väiksemaks, ent riskitase jäi enamasti samaks. Erandiks olid AMX ja IBU, mille puhul

Tabel 4. Suurema tähelepanu alla võetud inimesel kasutatavate ravimite toimeained (TA) ja nende müügi kogused Eestis 2008. aastal

TA	Ravimirühm	Mass (kg)
PAR	analgeetikum	12 971
IBU	põletiku- ja reumavastane aine	11 691
ASA	analgeetikum, tromboosivastane aine	6244
AMX	antibakteriaalne aine	2089
MET	beetablokaator	1709
CAR	epilepsiavastane aine	1105
DIC	põletiku- ja reumavastane aine	720
CLA	antibakteriaalne aine	448
MTR	antibakteriaalne aine	440
CIP	antibakteriaalne aine	323
NOR	antibakteriaalne aine	121
SER	antidepressant	32
FLX	antidepressant	23
EE	hormonaalne kontratseptiiv	0,34

AMX – amoksitsilliin, ASA – atsetüülsalitsüülhape, CAR – karbamasepiin, CIP – tsiprofloksatsiin, CLA – klaritromütsiin, DIC – diklofenak, EE – etüüülöstradiool, FLX – fluoksetiin, IBU – ibuprofeen, MET – metoprolool, MTR – metronidasool, NOR – norfloksatsiin, PAR – paratsetamool ja SER – sertraliin.

Tabel 5. Toimeainete keskkonnariski hindamine Rootsi mudeli alusel

TA	R (%)	PEC	PNEC min (µg/l)	PNEC max (µg/l)	PEC max	PNEC min	PBT*	P	B	T	Risk
AMX	88** (28)	0,26	0,0037 (29)	0,1 (30)	69,30	2,60	6	3	0	3	mõõdukas – kõrge
CIP	78 (28)****	0,073	0,005 (29,24)	0,02 (30)	14,52	3,63	5	3	0	2	mõõdukas – kõrge
EE	36 (31)	0,0002	0,00003 (32)	0,0001 (24,33)	7,46	2,24	9	3	3	3	kõrge
DIC	69 (34)	0,18	0,05 (7)	0,115 (24)	3,68	1,6	7	3	3***	1	kõrge
CLA	69 (35)	0,14	0,04 (30)	—	3,55	—	6	3	0	3	mõõdukas
PAR	41 (31)	7,82	9,2 (24,31)	—	0,85	—	5	3	0	2	madal
NOR	—	0,12	0,15 (30)	3 (37)	0,83	0,04	5	3	0	2	ebaoluline – madal
CAR	19 (35)	0,92	2,5 (36)	43 (31)	0,37	0,021	4	3	0	1	ebaoluline – madal
SER	—	0,03	0,09 (38)	—	0,36	—	6	3	0	3	madal
MTR	0 (31)	0,45	1,3 (30)	12,5 (39)	0,35	0,036	4	3	0	1	ebaoluline – madal
ASA	67 (31)	2,11	10 (40)	168 (33)	0,21	0,013	1	0	0	1	ebaoluline – madal
FLX	95 (17)	0,0012	0,008 (18)	0,026 (39)	0,15	0,045	6	3	0	3	ebaoluline – madal
MET	83 (34)	0,3	7,3 (41)	31 (24)	0,04	0,01	4	3	0	1	ebaoluline
IBU	99,5 (17)	0,06	7,1 (29,31)	9,06 (29)	0,008	0,007	2	0	0	2	ebaoluline

* V.a DIC (27).

** Keskmine eraldumismäär on 75–100%.

*** Log K_{ow} [DIC] = 4,5–4,8 (42).

**** Sulgudes on esitatud viidatud infoallikad.

AMX – amoksitsilliin, ASA – atsetüülsalitsüülhape, CAR – karbamasepiin, CIP – tsiprofloksatsiin, CLA – klaritromütsiin, DIC – diklofenak, EE – etüüülöstradiool, FLX – fluoksetiin, IBU – ibuprofeen, MET – metoprolool, MTR – metronidasool, NOR – norfloksatsiin, PAR – paratsetamool ja SER – sertraliin.

Tabel 6. Toimeainete keskkonnariski hindamine EMA mudeli alusel

TA	PEC(1) (µg/l)	PEC(1)/ max	PNEC* min	Fexcreta	Fstp	Fpen**	PEC(2) (µg/l)	PEC(2)/ max	PNEC min	Risk
AMX	30	8108	300	0,9	0 (28)**** – 0,71 (35)	0,427	8,19	2213,4	81,9	kõrge
CIP	7,5	1500	375	0,5	0,22 – 0,55 (28)	0,066	0,14	27,2	6,8	mõõdukas – kõrge
EE	0,00015	5	1,5	—	0,642 (31)	2,798	0,00027	9,0	2,7	mõõdukas
DIC	1,4	28	12,17	0,15	0,2 – 0,9 (44)	1,473	0,28	5,6	2,4	mõõdukas***
CLA	5	125	—	0,18	0,31 (35) – 1 (28)	0,183	0,16	4,1	—	mõõdukas
PAR	20	2	—	0,85	0,592 (31)	0,884	8,9	0,97	—	madal
IBU	12	2	1,32	0,25	0 (28) – 0,7 (17)	1,992	4,18	0,59	0,46	madal
SER	1	11	—	0,14	—	0,13	0,018	0,2	—	madal
MTR	20	15	1,6	0,18	1 (31)	0,045	0,16	0,125	0,013	ebaoluline – madal
ASA	25	3	0,15	0,2	0,325 (31)	0,426	0,69	0,069	0,0041	ebaoluline
NOR	4	27	1,33	0,08	—	0,031	0,01	0,066	0,0033	ebaoluline
FLX	0,3	37	11,5	0,1	0,05 (17)	0,235	0,00035	0,044	0,0136	ebaoluline
CAR	10	4	0,23	0,03	0,81 (35) – 0,97 (31)	0,226	0,065	0,026	0,0015	ebaoluline
MET	1	0,14	0,03	0,05	0,17 (34) – 0,9 (35,44)	2,329				ebaoluline

* PNEC väärtused vt tabel 5

** Arvutatud valemi [4] alusel

*** Log K_{ow} [DIC] > 4,5, seega ei sobi EMA mudel selle TA riski hindamiseks

**** Sulgudes on esitatud viidatud infoallikad

AMX – amoksitsilliin, ASA – atsetüülsalitsüülhape, CAR – karbamasepiin, CIP – tsiprofloksatsiin, CLA – klaritromütsiin, DIC – diklofenak, EE – etüüülöstradiol, FLX – fluoksetiin, IBU – ibuprofeen, MET – metoprolool, MTR – metronidasool, NOR – norfloksatsiin, PAR – paratsetamool ja SER – sertraliin.

ilmnes eriti suur erinevus: kõrgeima Fstp korral oli PEC(2) vastavalt 8,19 ja 4,18 µg/l, madalaima korral null, mis tähendab, et AMX riskinäitaja võib olla kas ülikõrge (2213) või suudab RPJ aine täielikult eraldada ning veekeskkonda see ei satu. Fstp maksimumväärtustega arvutatud PEC(2) korral oli riskitase CLA ja EE puhul mõõdukas, CIP puhul olenevalt PNECst mõõdukas kuni kõrge ning AMX puhul kõrge. DIC keskkonnarisk osutus küll mõõdukaks, kuid TA suure bioakumuleeruvuse ($\log K_{ow} > 4,5$) tõttu ei ole see tulemus adekvaatne.

Riskihindamisel Prantsuse mudeli järgi (vt tabel 7) leiti PEC samuti kahes etapis, aluseks valemid [5] ja [6]. Esmalt saadi konservatiivne PECa, seejärel tulenevalt TA eritumismäärast täpsustatud PECb. Mõlemad näitajaid arvestades olid kõrgeima riskiga AMX, CIP, DIC, PAR ja IBU. Kuna hinnang tulenes valdavalt TA kogusest, oli igati mõisteta EE klassifitseerumine väga madala riskiga TAKs. PNEC väärtusi kaasates pilt mõnevõrra muutus: ulatusliku tarbimisega IBU risk osutus madalaks ning koguselt küll tagasihoidliku (0,34 kg), ent mõjusa EE risk kõrgeks. Riskinäitaja alusel paigutus DIC madala kuni mõõduka riskiga TAKs, bioakumuleeruvuse ja eeldatava kontsentratsiooni ($PEC > 10$ ng/l) tõttu osutus risk kõrgeks.

Tabel 7. Toimeainete keskkonnariski hindamine Prantsuse mudeli alusel

TA	PECa (ng/l)	PECb	Klass	PECb*/ max	PNEC** min	Risk
AMX	2136,1	1922,4	I A	519,6	19,2	kõrge
CIP	330	165	I A	33	8,3	mõõdukas – kõrge
EE	0,35	—	IV	11,7	3,5	mõõdukas – kõrge
DIC	736,5	110,5	I A	2,2	0,96	kõrge***
CLA	457,5	82,4	II A	2,1	—	mõõdukas
PAR	13260	11271	I A	1,2	—	mõõdukas
NOR	124	—	I B	0,83	0,041	ebaoluline – madal
ASA	6383,5	—	I B	0,64	0,038	ebaoluline – madal
CAR	1130	—	I B	0,45	0,026	ebaoluline – madal
IBU	11952	2988	I A	0,42	0,33	madal
FLX	23,5	2,4	III A	0,29	0,09	ebaoluline – madal
MTR	450	81	II A	0,06	0,006	ebaoluline
SER	32,5	4,6	III A	0,05	—	ebaoluline
MET	1746,8	87,3	II A	0,012	0,003	ebaoluline

* PECb puudumisel PECa.

** PNEC väärtused vt tabel 5.

*** Kui $\log K_{ow} > 4,5$ ja $PEC > 10$ ng/l, on TA veekeskkonnale ohtlik.

AMX – amoksitsilliin, ASA – atsetüülsalitsüülhape, CAR – karbamasepiin, CIP – tsiprofloksatsiin, CLA – klaritromütsiin, DIC – diklofenak, EE – etüüülöstradiol, FLX – fluoksetiin, IBU – ibuprofeen, MET – metoprolool, MTR – metronidasool, NOR – norfloksatsiin, PAR – paratsetamool ja SER – sertraliin.

ARUTELU

Kõik kolm kasutatud riskihindamist töid ohtlikumatenä välja samad TAd. Ehkki TA eeldatav kontsentratsioon ja riskinäitaja arvuline väärtus võisid erineda küllaltki

suures ulatuses, osutus riskitase kas samaks või kõikus ühe astme piires. Selgus, et väga suure tarbimisega PAR ja IBU erilist riski veeorganismidele ei kujuta. Mõõdukas on risk CLA puhul. Kõrge riskiga TAd on AMX, DIC, CIP ja EE. Vähim täheldatavat toimet avaldav kontsentratsioon LOEC (*lowest observed effect concentration*) on kõige lähemal PEC väärtustele EE puhul. Kalade soolise suhte muutus feminiseerumise suunas ning marja fertiilsuse vähenemine on fikseeritud kontsentratsioonil 0,3 ng/l (40), PEC[EE] = 0,2 – 0,35 ng/l. DIC puhul on kroonilise mõju tagajärgi (esmased vaevumärgatavad efektid kaladel) täheldatud PEC väärtusest (0,11–0,28 µg/l) mitu korda suurema kontsentratsiooni (1 µg/l) korral (40). Samas on mõlemad TAd püsivad ja bioakumuleeruvad ning võivad halvimal juhul kahjustada nii kalade kui ka madalamate veeorganismide populatsioone.

Antibiootikumide puhul on LOEC ja PEC väärtused suure erinevusega, mistõttu otsest ohtu neist ei eeldata. Iseloomulik on kõrvalekallete ilmumine madalamate organismide (tsüanobakter, vesikirp) juures. Kalade mõjutamisel pole negatiivset toimet täheldatud ka väga suurte kontsentratsioonide korral (45). Samas kipuvad biolaunemisele mittealluvad antibiootikumid nagu β-laktaamid (AMX), kinoloonid (CIP) ja sulfonamiidid ladestuma reovee setetes (30). Seega võib oletada, et ilmnenu risk veeorganismidele näitab ühtlasi reoveemuda küllaltki tugevat saastumist. Kindlasti ei tohiks reoveemuda kasutada pinnase täitematerjalina põllumajanduses või toidutaimede kasvatamisel. Antibiootikumide ja ka teiste antibakteriaalsete ainetega seonduv tõsine probleem on bakterite jt mikroorganismide ravimiresistentsuse kasv. Kümmereri (45) hinnangul on siinkohal konkreetse TA koormusest olulisem resistentsete bakterite lisandumine keskkonda. Põhjuseks võib olla nii antibiootikumide väärkasutus, biotsiidide laialdane tarbimine kui ka saaste ravimijääkide näol.

Riskihindamise nõrgad küljed

Probleemiks on nii algandmete vähesus kui ka nende usaldusväärsus, mistõttu võivad mitmed tegurid olla ala- või ülehinnatud.

1. Inimesel kasutatavate ravimite müügitulemuste põhjal saadud TAd kogused on hinnangulised. Ühelt poolt ei tarvitata ära kõiki müüdud ravimeid, teiselt poolt kajas-

tavad müügitulemused vaid registreeritud ravimikaupmeeste andmeid. Mõningate TAd puhul võib tarbimine musta turu olemasolu tõttu olla suurem. Lisaks jõuavad keskkonda ka veterinaarias, looma- ja kala- kasvatuses kasutatavad TAd.

2. RPJide puhastusvõime kõigub väga laiaades piirides. Eksperimentaalsed ja arvutuslikud näitajad võivad erineda mitu korda. Tõepäraste tulemuste huvides oleks konkreetse RPJis vaja teha mõõtmised, mis teevad aga riskihindamise väga mahukaks ja kalliks. Alternatiivina, kui lähtutakse kirjandusallikatest, tuleks valida andmed, mis pärinevad uuringutest tehnoloogiliselt analoogses RPJis, mis asub kliimaatilistelt sarnases piirkonnas.

3. Kõigi PEC arvutuste puhul on arvestuslik heitvee kogus elaniku kohta võetud 200 l/öp. AS Tallinna Vesi hinnangul on see näitaja Tallinnas ligi poole väiksem (2009. a 95 l/öp). Tõenäoliselt on see kokkuhoiu ja vee säästmise tingimustes sarnane kogu Eestis. Seega osutuksid TAd PEC väärtused ligikaudu poole suuremaks.

4. Nõrgaks küljeks on andmete nappus TA ökotoksilisuse kohta. Kirjandusallikate järgi võib aine PNEC erineda mitu korda, äärmuslikel juhtumitel rohkem kui suurusjärgu võrra. Ühelt poolt võimaldab see erapoolikul riskihindajal kasutada n-ö sobivat näitajat, teisalt seab selline suur kõikumine kahtluse alla riskihindamise tulemused. Alati on muidugi võimalus korraldada uuringud ning arvestada vaid eksperimentaalselt saadud andmeid. PNEC väärtust võib arvutada nii kroonilise kui ka akuutse toksilisuse põhjal. Usaldusväärsema tulemuse huvides tuleks toetuda vaid pikaajalistele katseandmetele. See eeldab aga piisava uurimisbaasi olemasolu. Üksnes kirjandusallikaile tuginedes tuleks kaasata nii minimaalne kui ka maksimaalne PNEC.

MEDITSINI TÖÖTAJATE JA PATSIENTIDE VÕIMALUSED VÄHENDADA RAVIMITE KESKKONNARISKI

1. Minimeerida kanalisatsiooni ja olmeprügi kaudu keskkonda jõudvate ravimite hulka. Praegune teavitus pakendi infolehel ei pruugi tarbijat piisavalt motiveerida aegunud/kasutuid ravimeid nõuetekohaselt kõrvaldama. Reguleerimata on TAd sisaldavate pakendite ja abivahendite käitlemine. On ravimeid, mille puhul

jääb doseerimisviisist tingitult väga suur osa TAs pärast tarvitamist alles, näiteks rasestumisvastased transdermaalsed plaastrid ja vaginaalvahendid. Nende jääkproduktid tuleks määratleda kui kasutatud ravimid ning neid ka vastavalt koguda ja kahjutustada. Teavitustöö, reklaam ja kas või kord aastas korraldatav aegunud ravimite kogumiskampaania oleks siinkohal esmased ja lihtsaimad vahendid. Ravimijäätmete vähendamiseks heitvees oleks mõistlik esmatähelepanu suunata raviasutuste reovee käitlusele.

2. Antibiootikumide puhul vältida kergekäelist määramist ja lohakat tarvitamist. Mis tahes ravimi valimisel eelistada võimaluse korral madalama riskiga TAd. Näiteks soovitataks Indias kotkapopulatsioonide säästmiseks kariloomade ravis kasutada DIC asemel meloksikaami. Riski maandavad valikud enne keskkonnakahju või probleemi ilmnamist eeldavad meedikute, apteekrite ja patsientide teadlikkuse kasvu. Nii nagu enne ravimi tarvitamist tutvutakse selle võimalike terviseriskide ja kõrvalmõjudega, peab olema kättesaadav ka info TA keskkonnamõju kohta, ning seda soovitavalt enne ravimi ostmist.

3. Informeerida meditsiinitöötajaid ja patsiente ravimitarbimise keskkonnamõjust. Siin tasuks eeskuju võtta Rootsi mudelist, mis lisaks ravimi ohtlikkuse ja riski hindamisele näeb ette tuvastatud riski/ohu kohta info edastamist nii patsiendile, ravimi väljakirjutajale kui ka valdkonnaga tegelevale spetsialistile. TA keskkonnamõjust teavitatakse lausega "Ravimi tarvitamisega kaasneb ebaoluline/madal/mõõdukas/kõrge keskkonnarisk"; ebapiisavate andmete korral "Keskkonnariski pole võimalik välistada andmete puudumise tõttu". Kui TA riskinäitaja on alla ühe, kuid tegemist on PBT või vPvB kriteeriumitele vastava ainega, asendatakse riski kajastav lause fraasiga "Keskkonnaohtlikud omadused". Ravimi väljakirjutajat informeeritakse TA keskkonnaohtlikest omadustest täpsemalt, andes teada, kas tegemist on keskkonnas püsiva ja organismides akumulatuva ainega või mitte, samuti kas TA klassifitseerub PBT või vPvB kriteeriumitele vastava ainega. Spetsialistile mõeldud info valgustab TA kohta teadaolevaid omadusi ja riskitegureid veelgi üksikasjalikumalt (23). Teave on huvilistele kättesaadav ravimeid käsitleval veebilehel www.fass.se.

Ehkki saadud tulemus on arvutuslik ning riskihindamine kätkeb endas mitmeid küsitava väärtusega suurusi, oleks ettevõttevastusprintsibiist lähtuvalt mõistlik astuda esimesed sammud ravimitarbimisest tulenevate võimalike riskide vähendamiseks. Alustada tuleks teavitustöö ja ravimite klassifitseerimisega TAd keskkonnamõju alusel.

TÄNUAVALDUS

Autor tänab prof Jüri Kannu asjakohase kriitika ja kasulike nõuannete eest.

Artikkel on valminud ilma välise rahastamiseta autori sõltumatu uurimistöö tulemusel ning on osa keskkonnakaitse ja keskkonnapoliitika doktoritööst "Ravimijäätmed keskkonnas, nende vähendamise võimalikkusest".

SUMMARY

Risk assessment and environmental impact of pharmaceutical residues

Aune Altmets –
Euroacademy, Tallinn, Estonia

Aim. To evaluate the input of drug residues originating from human drug consumption to the aquatic environment of Estonia and to assess the environmental risk of selected active compounds (ACs).

Methods. Medicine consumption in mass units was calculated on the basis of the sale of pharmaceuticals in 2008. Taking into consideration the volume of sales and previous studies, 14 ACs were selected for risk assessment according to three different models. The predicted environmental concentration (PEC) for each AC was calculated and divided by the predicted non-effect concentration. Additionally, hazardous properties like persistence, bioaccumulateness and toxicity were taken into consideration.

Results. The calculated values of amoxicillin (PEC = 0.26–8.19 µg/l), diclofenac (PEC = 0.11–0.28 µg/l), ciprofloxacin (PEC = 73–165 ng/l), and ethinyl estradiol (PEC = 0.2–0.35 ng/l) indicate high level of risk to the local aquatic environment.

Conclusion. With respect to the precautionary principle, to mitigate the risk, it would be reasonable to start with the notification and classification of medicines according to the environmental impact of AC.

Correspondence to:
Aune Altmets
aune.altmets@euroakadeemia.ee

Keywords:
pharmaceutical residues,
environmental risk, risk
assessment, medicine
consumption, Estonia

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Tysklind M, Fick J, Kallenborn R. The spread of drugs in soil and water. In: Bengtsson BE, Gunnarsson B, Wall T, Wennmalm Å, eds. Environment and Pharmaceuticals. Stockholm: Apoteket AB; 2006:41–53.
2. Vieno N, Tuhkanen T, Kronberg L. Elimination of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Finland. Water Research 2007;41:1001–12.
3. Webb S, Ternes T, Gibert M, Olejniczak K. Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water. Toxicol Lett 2003;142:157–67.
4. Schwab BW, Hayes EP, Fiori JM, et al. Human pharmaceuticals in US surface waters: A human health risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol 2005;42:296–312.
5. Swan GE, Cuthbert R, Quevedo M, et al. Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. Biol Lett 2006;2:279–82.
6. Schwaiger J, Ferling H, Mallow U, et al. Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac: Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout. Aquat Toxicol 2004;68:141–50.
7. Hoeger B, Köllner B, Dietrich DR, et al. Water-borne diclofenac affects kidney and gill integrity and selected immune parameters in brown trout (*Salmo trutta f. fario*). Aquat Toxicol 2005;75:53–64.
8. Triebkorn R, Heyd A, Casper H, et al. Nephrotoxicity of the anti-inflammatory drug diclofenac in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Abstracts of SETAC Europe 12th Annual Meeting, 12–16 May 2002, Vienna, Austria. <http://abstracts.co.allenpress.com/pweb/setaceu2002/document/1029>
9. Jobling S, Nolan M, Tyler CR, et al. Widespread sexual disruption in wild fish. Environ Sci Technol 1998;32:2498–506.
10. Hashimoto S, Bessho H, Hara A, et al. Elevated serum vitellogenin levels and gonadal abnormalities in wild male flounder (*Pleuronectes yokohamae*) from Tokyo Bay, Japan. Mar Environ Res 2000;49:37–53.
11. Kirby MF, Allen YT, Dyer RA, et al. Surveys of plasma vitellogenin and intersex in male flounder (*Platichthys flesus*) as measures of endocrine disruption by estrogenic contamination in United Kingdom estuaries: temporal trends, 1996 to 2001. Environ Toxicol Chem 2004;23:748–58.
12. Örn S, Holbech H, Madsen TH, et al. Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to ethinylestradiol and methyltestosterone. Aquat Toxicol 2003;65:397–411.
13. Mimeault C, Woodhouse AJ, Miao XS, et al. The human lipid regulator, gemfibrozil bioconcentrates and reduces testosterone in the goldfish, *Carassius auratus*. Aquat Toxicol 2005;73:44–54.
14. Larsson DGJ, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J Hazard Mater 2007;148:751–55.
15. Brooks BW, Chambliss CK, Stanley JK, et al. Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. Environ Toxicol Chem 2005;24:464–69.
16. Brooks BW, Turner PK, Stanley JK, et al. Waterborne and sediment toxicity of fluoxetine to select organisms. Chemosphere 2003;52:135–42.
17. Yamamoto H, Hayashi A, Nakamura Y, et al. Fate and partitioning of selected pharmaceuticals in aquatic environment. Environ Sci 2005;12:347–58.
18. Nentwig G. Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part II: The antidepressant drug fluoxetine. Arch Environ Contam Toxicol 2007;52:163–70.
19. Redshaw CH, Cooke MP, Talbot HM, et al. Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam and their human metabolites in sewage sludge-amended soil. J. Soils Sediments 2008;8:217–30.
20. Eesti ravimistatistika 2006–2008. Laius O, toim. Tartu: Ravimiamet; 2009.
21. ECB technical guidance document on risk assessment, part II. Ispra, Italy: European Chemicals Bureau. European Commission Joint Research Centre; 2003.
22. EMEA guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use EMEA/CHMP/SWP/4447/00. London, UK: European Medicines Agency; 2006.
23. Environmental classification of pharmaceuticals in www.fass.se – guidance for pharmaceutical companies, January 2007. <http://www.fass.se/LIF/RootMedia/Pdf/2007%20Environmental%20classification%20guidance%20document.pdf>
24. NIVA. Initial assessment of eleven pharmaceuticals using the EMEA guideline in Norway. Norwegian Institute for Water Research; 2006.
25. Besse JP, Garric J. Typology of PPs with regard to ERA procedure. KNAPPE project (Contract N° 036864); 2008. <http://www.knappe-eu.org/fichiers/58-D4.3%20typology%20of%20PPs%20%20%28Besse-Garric%29.pdf>
26. Gunnarsson B, Wennmalm Å. Environmental risk assessment and environmental classification of drugs. In: Bengtsson BE, Gunnarsson B, Wall T, Wennmalm Å, eds. Environment and Pharmaceuticals. Stockholm: Apoteket AB; 2006:117–25.
27. Stockholm County Council. Environmentally classified pharmaceuticals, January 2010. http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/miljo_broschyr_eng2010.pdf
28. Castiglioni S, Bagnati R, Fanelli R, et al. Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy. Environ Sci Technol 2006;40:357–63.
29. Zuccato E, Castiglioni S, Fanelli R, et al. Risks related to the discharge of pharmaceuticals in the environment. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2004:429–38.
30. Kümmerer K, Henninger A. Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent. Clin Microbiol Infect 2003;9:1203–14.
31. Fisk PR, Wildey RJ, Livingstone DJ, et al. Development and assessment of risk profiles for pharmaceuticals. <http://www.ecotoxchem.co.uk/downloads/risk-profiling-handout.pdf>
32. Wenzel A, Schäfers C, Vollmer G, et al. Research efforts towards the development and validation of a test method for the identification of endocrine disrupting chemicals. Final Report Contract B6-7920/98/000015; 2001. http://www.ime.fraunhofer.de/Images/EU-testmethodsendocrineB6-7920-98-000015Final_tcm213-94756.pdf
33. Montforts MHMM. Methodological aspects concerning the environmental risk assessment for medicinal products – research challenges. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004:439–62.
34. Ternes TA. Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers. Water Res 1998;32:3245–60.
35. Paffoni C, Welte B, Gousailles M, et al. New molecules involved by the European directives: from wastewater to drinking water treatment plants. European Journal of Water Quality 2006;37:21–38.
36. Ferrari B, Paxéus N, Lo Giudice R, et al. Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. Ecotoxicol Environ Saf 2003;55:359–70.
37. Alder AC, McArdell CS, Golet EM, et al. Environmental exposure of antibiotics in wastewaters, sewage sludges and surface waters in Switzerland. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004:55–66.
38. Henry TB, Kwon J-W, Armbrust KL, et al. Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. Environ Toxicol Chem 2004;23:2229–33.
39. Webb SF. A data based perspective on the environmental risk assessment of human pharmaceuticals II – aquatic risk characterization. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004:345–61.
40. Fent K. Effects of pharmaceuticals on aquatic organisms. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2008:175–203.
41. Cleuvers M. Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Toxicol Lett 2003;142:185–94.
42. Carballa M, Omil F, Lema JM. Removal of cosmetic ingredients and pharmaceuticals in sewage primary treatment. Water Research 2005;39:4790–96.
43. Besse JP, Kausch Barreto C, Garric J. Exposure assessment of pharmaceuticals and their metabolites in the aquatic environment: application to the French situation and preliminary prioritization. Hum Ecol Risk Assess 2008;14:665–95.
44. Paxéus N. Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, β -blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. Water Sci Tech 2004;50:253–60.
45. Kümmerer K. Effects of antibiotics and virustatics in the environment. In: Kümmerer K, ed. Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2008:223–44.